

Institut für Pathologie der Universität Zürich

(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner)

Arbeit unter Leitung von Prof. Chr. Hedinger

Klassifizierung tubulärer Hodenatrophien bei Sterilitätsabklärungen

Bedeutung der sogenannten bunten Atrophie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
CHRISTIAN SIGG
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0108

Institut für Pathologie der Universität Zürich

(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner)

Arbeit unter Leitung von Prof. Chr. Hedinger

Klassifizierung tubulärer Hodenatrophien bei Sterilitätsabklärungen

Bedeutung der sogenannten bunten Atrophie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
CHRISTIAN SIGG
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1979

Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel

Curriculum vitae

Am 2. Februar 1950 in Frauenfeld geboren und dort während dreier Jahre wohnhaft, bin ich später in Zürich aufgewachsen und besuchte hier auch das Freie Gymnasium, wo ich 1969 die Matura vom Typ B ablegte.

Die medizinischen Studien betrieb ich in Zürich und beendete sie mit dem Staatsexamen im Sommer 1977.



Zusammenfassung. Im Rahmen der Durchsicht der Hodenbiopsien von 2317 Patienten der Jahre 1969–1978 des Instituts für Pathologie der Universität Zürich wurden 1165 Fälle mit tubulärer Atrophie retrospektiv untersucht und anhand einerseits der Atrophieverteilung und andererseits des Atrophiegrades (progressive Depopulation) in Kategorien unterteilt. Aufgrund dieser histologischen Klassifizierung wurde versucht, für den Kliniker eine absolut oder relativ zuverlässige Aussage bezüglich der Fertilitätssituation zu machen, was in rund 25% der Fälle gelingt. Mit der Gruppe der sogenannten bunten Atrophie konnte eine Veränderung dargestellt werden, die nicht nur rund ein Viertel aller tubulären Hodenatrophien ausmacht, sondern mit ihrer Diskrepanz zwischen geringen histologischen Alterationen und offenbar schweren klinischen Auswirkungen

gen das Interesse weckt. Es konnte gezeigt werden, dass bereits ein zunehmender Anteil der Atrophiestufe mit Verlust der Spermatiden den Kanälchenquerschnitt dieser Gruppe rasch schrumpfen lässt.

Summary. In the course of testicular biopsies from 2317 patients in the years 1969–1978 at the Institute of Pathology of Zurich University, 1165 cases with tubular atrophy were retrospectively examined and classified on the basis of distribution of atrophy on the one hand and degree of atrophy (progressive depopulation) on the other. In virtue of this histological classification, an attempt was made to provide an absolutely or relatively reliable statement respecting the fertility situation, which was possible in 25% of the cases. In the group of the so-called “bunte Atrophie” an alteration could be described which is of interest not only because it accounts for a quarter of all testicular atrophies but also because there is a difference between the slight histological alterations and the obviously serious clinical consequences. It was possible to prove that an increase in the atrophy grade characterized by loss of spermatids is already responsible for rapid shrinkage of tubulus diameter in this group.

Die Hodenbiopsie gilt seit langem als anerkannte Untersuchungsmethode bei der Abklärung männlicher Sterilitätsfälle [1, 2, 11, 16]. Differentialdiagnostische Probleme betreffend Tumoren oder Entzündungen treten dagegen weit in den Hintergrund, sind doch Probeexzisionen aus fraglichen Testestumoren in den seltensten Fällen angezeigt [11], während sie bei akuten In-

fektionen oder tuberkulösen Veränderungen als kontraindiziert gelten [9].

Die uneinheitliche Terminologie der zahlenmässig überwiegenden Befunde bei Sterilitätsabklärungen, nämlich der tubulären Atrophieformen [8, 10, 11, 15, 21, 27], veranlasste uns zur Durchsicht von 2317 Biopsien mit dem Versuch, eine einheitliche und auch den quantitativen Verhältnissen gerecht werdende Klassifizierung anzuwenden.

Material und Methode

Es stand uns das Biopsiegut des Instituts für Pathologie der Universität Zürich zur Verfügung, wobei wir uns auf das Dezennium 1969–1978 beschränkten. In diesen Jahren wurden total 2317 Patienten untersucht. Die eingesandten Biopsieproben stammen aus der ganzen Schweiz mit Schwerpunkten in Zürich (33,5%), Bern (26,9%) und Basel (13,5%). Die Biopsien der frühen Jahrgänge wurden in Bouin-Lösung, später durchweg in Formolsublimat (Stieve-Lösung) fixiert, wie dies bereits vor 15 Jahren empfohlen wurde [3]. Als Einbettungsmedium diente Paraffin; routinemässig wurden vier Färbungen erstellt (HE, VG, Elastin und PAS).

Zusammen mit den Exzisaten trafen jeweils *klinische Angaben* von sehr unterschiedlicher Ausführlichkeit ein. In der Regel wurden Abweichungen von der normalen Hodengrösse, Dystopien, Spermio-grammbefunde sowie anamnestische Angaben über durchgemachte Krankheiten (insbesondere Parotitiden, venerische Affektionen oder Tuberkulosen) mitgeteilt. Die leider oftmals nur rudimentären Angaben sowie die im deutschen und angelsächsischen Sprachgebiet unterschiedliche Terminologie der *Spermio-grammbefunde* schränkten die Aussagekraft der Histologie wesentlich ein, ja führten zu eigentlichen diagnostischen Schwierigkeiten. In Abweichung von LABHART [18] möchten wir uns im folgenden an die unter anderen auch von LUDVIK [19], SCHIRREN [24] und HEINKE und DOEPFNER [14] benutzte Nomenklatur halten, nach der unter

Aspermatismus	das vollständige Ausbleiben eines Samenergusses,
Aspermie	das Fehlen von Spermatozoen und Spermatogenesenzellen im Ejakulat,
Azoospermie	lediglich das Fehlen von Spermatozoen bei vorhandenen Spermatogenesenzellen und unter
Oligospermie	die zahlenmässige Reduktion der Spermatozoen im Ejakulat

zu verstehen ist. Besonders die Unterscheidung zwischen Aspermie und Azoospermie ist von Bedeutung.

Beurteilung der histologischen Bilder

Von vielen Autoren wurde vorgeschlagen, eine Einteilung gemäss zunehmendem Verlust der Keimzellen vorzunehmen, also eine eigentliche Depopulationsreihe [4, 10, 15, 21, 26]. Andere Einteilungen der tubulären Hodenatrophien berücksichtigen auch die interstitiellen Veränderungen; verschiedentlich wird die sogenannte peritubuläre Fibrose als eigenständiger Atrophiegrad bzw. -gruppe beschrieben [5, 19, 26]. Wir halten uns an das von HELLINGA [15] sowie auch von HAFEZ und GIRGIS [10] vorgeschlagene Schema der progressiven Depopulation [25], haben dieses Schema aber durch die eigenständige Gruppe der sogenannten «bunten (mixed) Atrophie» ergänzt.

Als Grundlage der histologischen Klassifizierung unserer Hodenbiopsien dienen:

I. die Zuordnung jeder Biopsie in eine der folgenden drei Hauptkategorien der *Verteilung der tubulären Atrophien*:

- A. diffuse tubuläre Hodenatrophie
- B. herdförmige tubuläre Hodenatrophie
- C. sogenannte bunte Atrophie

II. die Beurteilung des jeweiligen *Atrophiegrades* anhand der unten definierten Depopulationsreihe, unterteilt in fünf Stufen und mit den Bezeichnungen Grad I–V belegt.

I. Verteilung der tubulären Atrophien:

- A. Die quergetroffenen Tubuli der diffusen Atrophie zeigen im histologischen Bild durchweg mehr oder weniger den gleichen Atrophiegrad.
- B. Als herdförmige Veränderung wurde eine Gruppe von mindestens fünf quergetroffenen, beieinanderstehenden Kanälchen bezeichnet, die im selben Atrophiegrad verändert sind.

Um der Einteilung auch dann gerecht zu werden, wenn das Gesamtgewebe, in dem sich die herdförmig ausgeprägten Läsionen finden, selber atrophisch ist oder sich Herde in unterschiedlichen Atrophiegraden finden, kann der zahlenmässig dominierende Grad zuerst angeführt werden, gefolgt von den Graduierungen der einzelnen Foci (z. B. herdförmige tubuläre Hodenatrophie: Grad V mit Foci von Normalgewebe und Atrophie vom Grad I und IIb).

Damit sich die Auswertung der herdförmigen Läsionen nicht allzu kompliziert gestaltete, beschränkten wir uns auf drei Kategorien (s. Tab. 5):

- 1. dominierender Atrophiegrad des Gewebes mit herdförmigem Schwund in geringerem Grad.
- 2. dominierender Atrophiegrad des Gewebes mit herdförmigem Schwund in geringerem und in ausgeprägterem Masse.
- 3. dominierender Atrophiegrad des Hodengewebes mit herdförmigem Schwund in stärkerem Grad.
- C. Auffallend oft herrscht ein gewissermassen «buntes Erscheinungsbild» vor, ein Nebeneinander von verschiedenen Atrophiegraden, ohne jedoch die Kriterien einer herdförmigen Läsion zu erfüllen (s. Abb. 7). Solche Formen wurden bereits von verschiedenen Autoren beschrieben [8, 10, 21, 26], aber uneinheitlich bezeichnet (bei HAFEZ und GIRGIS [10] einerseits als «multiple lesions», andererseits bei ausgeprägteren Formen als «Sertoli cell mixed syndrome» benannt). WEYENETH [26] erwähnt sie als typisch bei erworbenen Testisschädigungen, HAFEZ und GIRGIS [10] beobachten sie bei 2% von Aspermie- und total 16% von Oligospermiefällen, während NELSON [21], der von «multiple defects» spricht, diese «the rule rather than the exception» bei Oligospermien unter 50 Mio/ml bezeichnet. Zahlen über die Häufigkeit im Gesamtbiopsiegut fehlen.

Neben rein «bunten Bildern» existiert eine beachtliche Zahl (s. vorletzten Abschnitt der Diskussion) von Biopsien, die, implantiert in diffus bunt verändertes Gewebe, eigentliche herdförmige Veränderungen aufweisen.

II. Grad der Atrophie und histologisches Korrelat:

Normaler Hoden: normale Tubuli mit allen Stufen der Spermatogenese (Abb. 1)

I: sämtliche Stufen der Spermatogenese erkennbar, jedoch Verminderung der Spermatozoenzahl pro Tubulusquerschnitt unter 10 (in Anlehnung an HELLINGA [15]) (Abb. 2)

II: mässige tubuläre Atrophie, gekennzeichnet durch:

- 1. Reduktion des Keimepithels
- 2. geringe Abnahme des Tubulusdurchmessers
- 3. geringe, oftmals nur sektorförmige Verdickung der innersten Tunica-propria-Schichten

IIa: Stehenbleiben der Spermatogenese auf Stufe der Spermatiden (Abb. 3a)

IIb: Stehenbleiben der Spermatogenese auf Stufe der Spermatozyten (Abb. 3b)

IIc: Stehenbleiben der Spermatogenese auf Stufe der Spermatogonien (Abb. 3c)

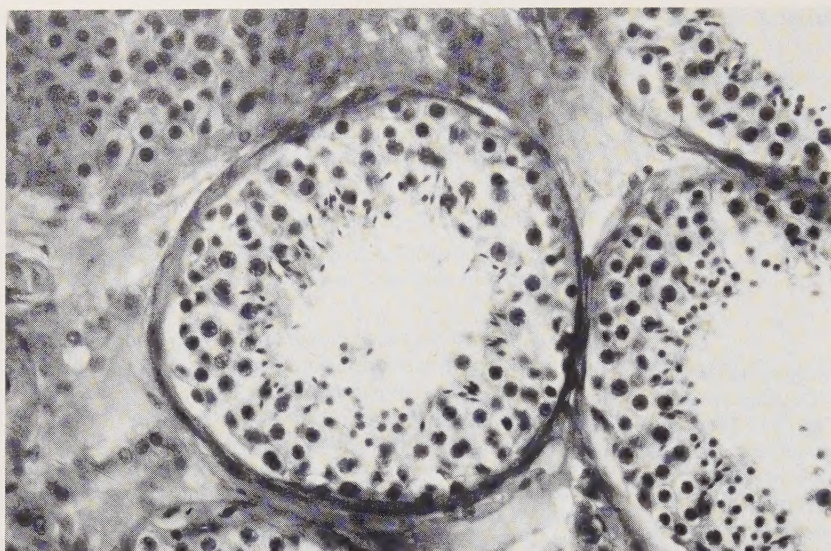


Abb. 1. Normales Hodenkanälchen mit allen Stufen der Spermatogenese.

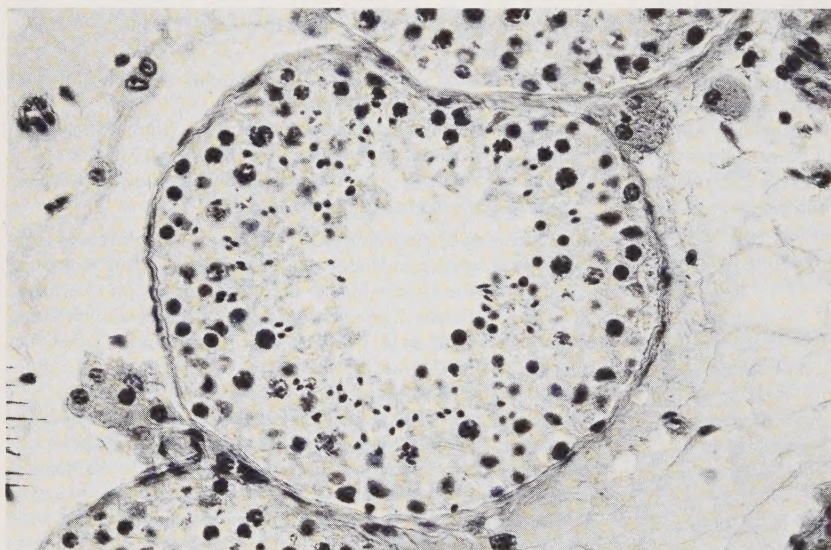


Abb. 2. Grad I der tubulären Hodenatrophie mit Reduktion der Spermatozoenzahl unter 10/Tubulus.

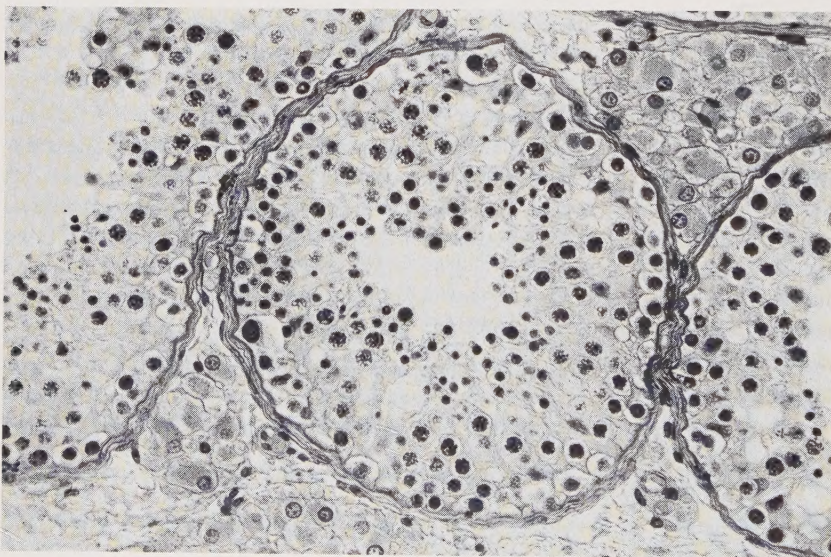


Abb. 3a. Grad IIa der tubulären Hodenatrophie mit Stehenbleiben der Spermatogenese auf Spermatidenstufe.

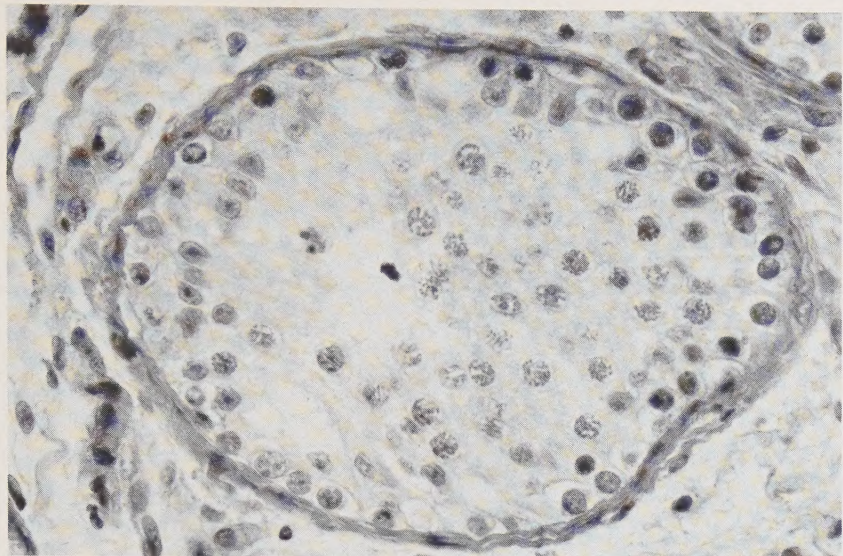


Abb. 3b. Grad IIb der tubulären Hodenatrophie mit Stehenbleiben der Spermatogenese auf Spermatozytenstufe.

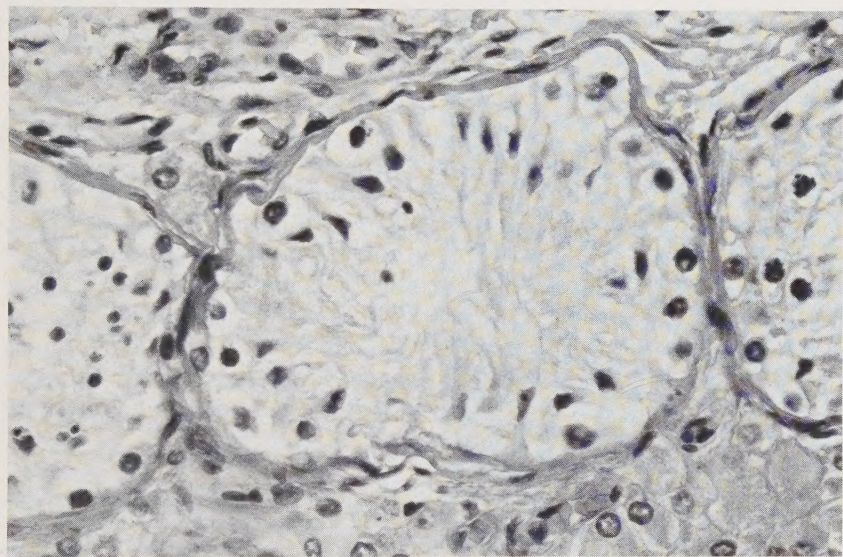


Abb. 3c. Grad IIc der tubulären Hodenatrophie mit Stehenbleiben der Spermatogenese auf Spermatogonienstufe.

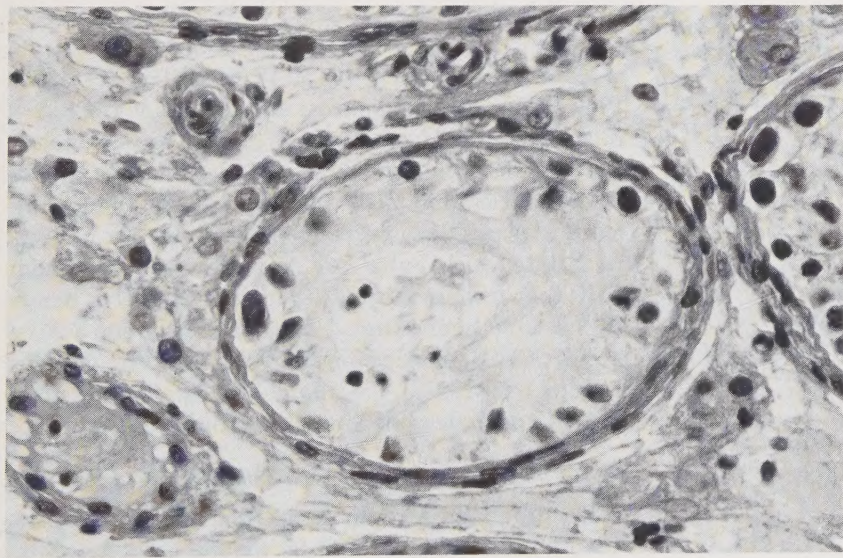


Abb. 4. Grad III der tubulären Hodenatrophie mit Reduktion des Keimepithels bis auf das gelegentliche Vorkommen von Spermatogonien.

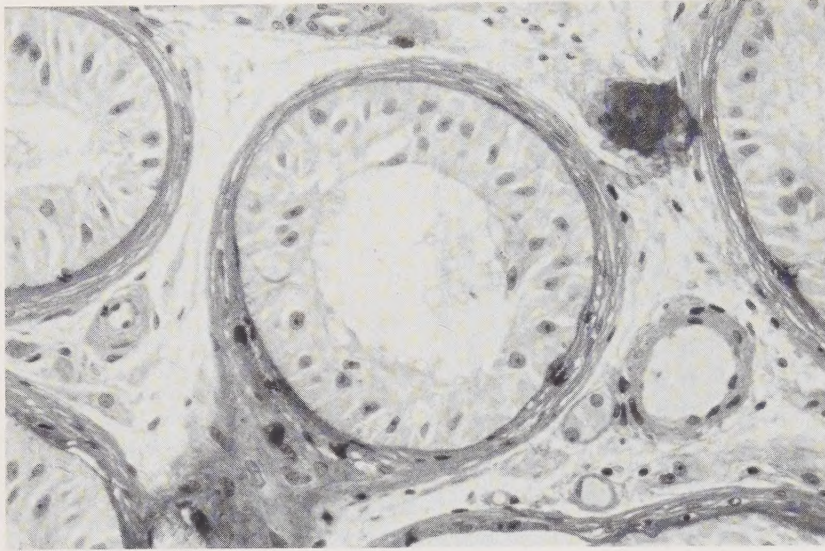


Abb. 5. Grad IV der tubulären Hodenatrophie: Sertoli-cell-only-Syndrom (Verlust aller Keimzelelemente).

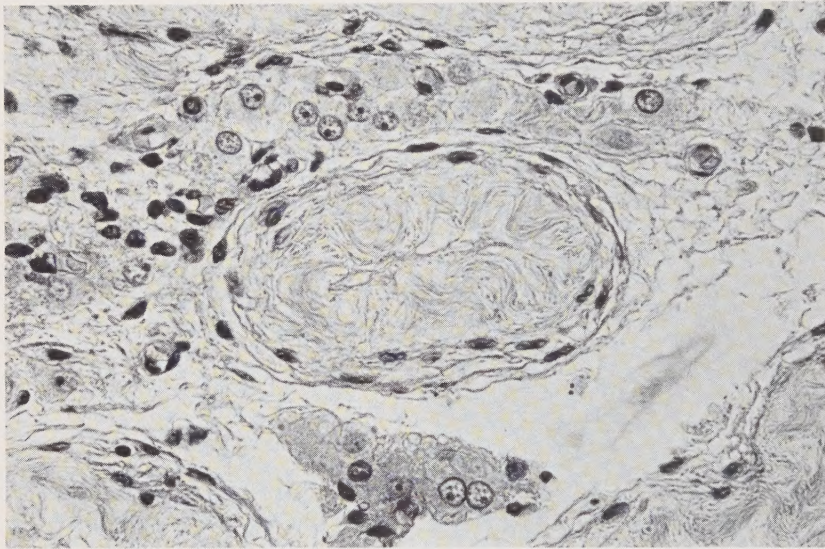


Abb. 6. Grad V der tubulären Hodenatrophie mit Verlust sämtlicher zellulären Elemente und Fibrosierung des Tubulus.

III: schwere tubuläre Atrophie, gekennzeichnet durch:

1. schwerste Reduktion des Keimepithels bis auf das gelegentliche Vorkommen von Spermatogonien
2. deutliche weitere Abnahme des inneren Tubulusdurchmessers
3. massive Verdickung der Tunica propria
4. fakultativ degenerative Veränderungen der Sertoli-Zellen (Abb. 4)

IV: Sertoli-cell-only-Syndrom, sogenannte Germinalzellaplasie [6]: vollständiges Fehlen der Keimzellen und Auskleidung der Kanälchen lediglich durch Sertoli-Zellen (Abb. 5)

V: schwerste Atrophieform mit vollständigem Fehlen aller zellulären Elemente mit ausgesprochener Schrumpfung und Fibrosierung bzw. Hyalinose der Tubuli (Abb. 6).

Das Interstitium jeder Biopsie wurde zusätzlich beurteilt auf:

1. Zahl und Form der Leydigschen Zwischenzellen
2. Kollagenfasergehalt
3. Gefässveränderungen
4. entzündliche Infiltrate.

Resultate

Die Hodenbiopsien der 2317 Patienten der Jahre 1969–1978 wurden zunächst anhand des von CLAVADTSCHER und HEDINGER [4] 1970 vorgeschlagenen Schemas in Grundtypen unterteilt, wobei diese Klassifizierung leicht modifiziert wurde (Tab. 1). In 536 Fällen war das Hodengewebe mehr oder weniger normal. Es handelt sich dabei um Verschluss Syndrome oder Fälle von frühkindlichem Kryptorchismus, bei denen zur besseren Beurteilung der späteren Situation anlässlich der Orchidopexie eine Hodenbiopsie durchgeführt worden war [12, 13]. 1781 Fälle betreffen pathologisch veränderte Hoden, insbesondere tubuläre Atrophien.

Verteilung und Ausprägung der tubulären Atrophien

Die tubulären Atrophien stellen in unserem Biopsiegut mit 1165 Fällen (65,4%) das weitaus grösste Kontin-

Tabelle 1. Gesamtzahl der Patienten mit Hodenbiopsien 1969–1978

<i>Normales Hodengewebe:</i> 536 Fälle (23,1%)	
1. Erwachsene (vorwiegend Verschluss Syndrome)	297 Fälle (55,4%)
2. Kinder (meist Kryptorchismus)	239 Fälle (44,6%)
total 536 Fälle (100%)	
<i>Verändertes Gewebe:</i> 1781 Fälle (76,9%)	
1. tubuläre Atrophien	1165 Fälle (65,4%)
2. Hodendystopien	503 Fälle (28,2%)
3. Morbus Klinefelter	34 Fälle (1,9%)
4. hämorrhagische Infarkte	32 Fälle (1,8%)
5. Anorchien	20 Fälle (1,1%)
6. Hypoplasien	19 Fälle (1,1%)
7. Orchitiden	8 Fälle (0,5%)
total 1781 Fälle (100%)	

gent der 1781 Fälle mit verändertem Hodengewebe. 880 (75,5%) der Patienten mit tubulären Atrophien wurden beidseitig biopsiert, 285 (24,5%) nur einseitig. 282 Fälle der doppelseitigen Exzisionen (32%) zeigten einen deutlichen Seitenunterschied in der Ausprägung der Atrophie. In 171 Fällen war es die linke, in 111 Fällen die rechte Seite, welche die schwererwiegenden Keimzellverluste aufwies (das Verhältnis liegt fast genau bei 3:2). Die Angaben über die Häufigkeit der Seitendifferenzen in der Literatur schwanken zwischen 52% [4] und 82% [17]. In Übereinstimmung mit POSINOVEC [22] findet sich eine Betonung der linken Seite.

Die *Verteilung der Atrophien* in unserem Biopsiegut geht aus Tabelle 2 hervor. Die *Ausprägung der Atrophien* bei diffusen und herdförmigen Prozessen in den fünf Graden I–V und die histologischen Begleitverän-

Tabelle 2. Verteilung der tubulären Atrophien

A. diffuse tubuläre Hodenatrophien	440 Fälle (37,8%)
B. herdförmige tubuläre Hodenatrophien	439 Fälle (37,7%)
C. sogenannte bunte Atrophien	286 Fälle (24,5%)
Total 1165 Fälle (100%)	

derungen sind aus den Tabellen 3 und 4 ersichtlich. Die *Atrophiegrade des Gesamtgewebes und der Foci* bei herdförmigen Prozessen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Über die Verhältnisse bei der sogenannten *bunten Atrophie* (Abb. 7) orientieren Tabelle 6 und Abb. 8. In Tabelle 6 sind die histologischen Zusatzbefunde enthalten. Die Abb. 8 zeigt den (auf der Abszisse aufgetragenen) *mittleren Tubulusdurchmesser* in bunten Atrophien bei zunehmenden Anteilen der in den Atrophiegraden IIa–IV veränderten Tubuli (in Prozenten auf der Ordinate aufgetragen). Auffallend ist vor allem die rapide Abnahme des mittleren Tubulusdurchmessers bei zunehmendem Anteil des Atrophiegrades IIb. Bereits bei einem Gehalt von rund 40% derartig alterierter Kanälchen in einer Biopsie beträgt der mittlere Durchmesser aller Tubuli nur noch 150 µ, während Biopsien mit selbst 70% im Grad IIa alterierten Kanälchenquerschnitten noch einen beinahe regulären mittleren Durchmesser aufweisen (180 µ).

In total 28 Fällen wurde bereits klinisch ein *Verschluss bzw. intraoperativ eine Agenesie des Ductus deferens* diagnostiziert (Tab. 7). Zudem liegt in 31 Fällen von Azoospermie bzw. Aspermie bei histologisch normalem Hoden sowie in 17 gleichartig gelagerten Fällen des Atrophiegrades I der Verdacht auf einen Verschluss

Tabelle 3. Ausprägung der Atrophien bei diffuser Verteilung und histologische Begleitveränderungen

Grad	n	Fibrose	Leydigzellvermehrung	Leydigzellverminderung	Entzündung	Gefäßveränderungen
I	159 (36,2%)	5	–	–	1	1
IIa	29 (6,6%)	1	–	1	–	–
IIb	47 (10,5%)	4	3	4	1	4
IIc	3 (0,7%)	2	–	–	–	–
III	15 (3,4%)	2	2	1	–	–
IV	162 (36,9%)	79	55	–	1	6
V	25 (5,7%)	13	2	–	1	3

Tabelle 4. Ausprägung der Atrophien bei herdförmiger Verteilung und histologische Begleitveränderungen

Grad	n	Fibrose	Leydigzellvermehrung	Leydigzellverminderung	Entzündung	Gefäßveränderungen
I	103 (30,8%)	4	–	3	8	3
IIa	60 (18,0%)	2	1	3	5	3
IIb	41 (12,3%)	3	1	4	4	6
IIc	5 (1,5%)	–	–	–	–	–
III	34 (10,2%)	3	–	7	–	2
IV	69 (20,7%)	9	14	4	6	6
V	22 (6,5%)	8	2	2	2	5

Tabelle 5. Darstellung der herdförmigen tubulären Atrophien unter Berücksichtigung des Atrophiegrades der einzelnen Foci

Gesamtgewebe		Atrophiegrad einzelner Foci	n
Grad	n total		
I	103	1. geringer	—
		2. geringer und ausgeprägter	—
		3. ausgeprägter	103 (100%)
IIa	60	1. geringer	5 (8,3%)
		2. geringer und ausgeprägter	10 (16,7%)
		3. ausgeprägter	45 (75,0%)
IIb	41	1. geringer	3 (7,3%)
		2. geringer und ausgeprägter	8 (19,5%)
		3. ausgeprägter	30 (73,2%)
IIc	5	1. geringer	—
		2. geringer und ausgeprägter	—
		3. ausgeprägter	5 (100%)
III	34	1. geringer	19 (55,9%)
		2. geringer und ausgeprägter	12 (35,3%)
		3. ausgeprägter	3 (8,8%)
IV	69	1. geringer	43 (62,3%)
		2. geringer und ausgeprägter	18 (26,1%)
		3. ausgeprägter	8 (11,6%)

sehr nahe, wobei nur die klinisch uneinheitliche Verwendung der Begriffe Azoospermie und Aspermie die Diagnosestellung erschwert.

Im Atrophiegrad II und der Kategorie der bunten Atrophie waren nur 3 Fälle von klinisch gesichertem Verschluss zu finden. Die Diskrepanz zwischen Sper-

miogrammen und geringen histologischen Veränderungen bei 70 Fällen dieser Gruppe mit entsprechenden klinischen Angaben (32 Aspermien und 38 Azoospermien) lässt eine beachtliche Dunkelziffer nicht erfasster Verschluss syndrome vermuten.

Diskussion

Die anerkannt wichtigste Indikation zur Hodenbiopsie stellt die Sterilitätsabklärung dar. Hier dient der Eingriff in wesentlichem Masse der Beurteilung des momentanen Aktivitätsgrades und der eventuellen Reparationsmöglichkeiten. Die Aussagekraft der Hodenbiopsie wurde mehrfach in Frage gestellt. In der Tat aber liefert die Probeexzision in einem beachtlichen Prozentsatz (vide infra) einen entscheidenden Hinweis auf das weitere Prozedere, selbst wenn es sich in vielen Fällen einzig darum handelt, auf einen weiteren Therapieversuch zu verzichten. Eine zuverlässige Beurteilung von Hodenbiopsien setzt allerdings einwandfreie technische Bedingungen voraus, besonders was die Gewebsentnahme durch den Chirurgen sowie die Fixation und technische Verarbeitung des Exzisates anbelangt. So wird z. B. in der von NELSON [21] vorgeschlagenen Unterteilung wie auch in Arbeiten anderer Autoren [5, 7, 10, 15, 19, 20, 26] der Begriff Desquamation des Keimepithels bzw. «sloughing» erwähnt. Es sind dies Alterationen, die wir wenigstens teilweise für Artefakte halten und deshalb diagnostisch nicht verwenden. In den uns von zwei Operateuren zugestellten Biopsiepro-

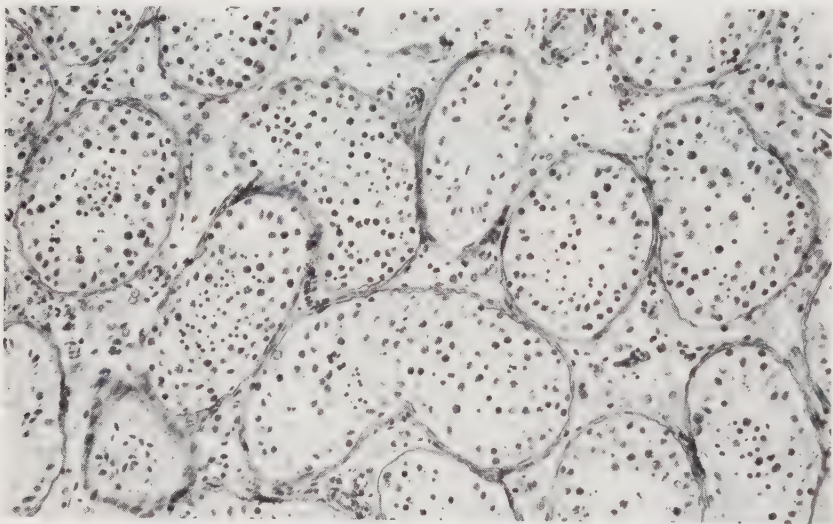


Abb. 7. Sogenannte bunte tubuläre Atrophie: Nebeneinander verschiedener Atrophiegrade in den einzelnen Tubuli, ohne die Kriterien für eine herdförmige Läsion zu erfüllen (s. Abschnitt «Beurteilung der histologischen Bilder» I/C).

Tabelle 6. Bunte Läsion bei 391 Fällen (Definition siehe «Material und Methode»)

	n	Fibrose	Leydigzellvermehrung	Leydigzellverminderung	Entzündung	Gefässveränderung
Reine bunte Atrophie	286	17	17	23	5	12
Bunte Läsionen mit zusätzlichen herdförmigen Veränderungen	105	12	6	5	7	1

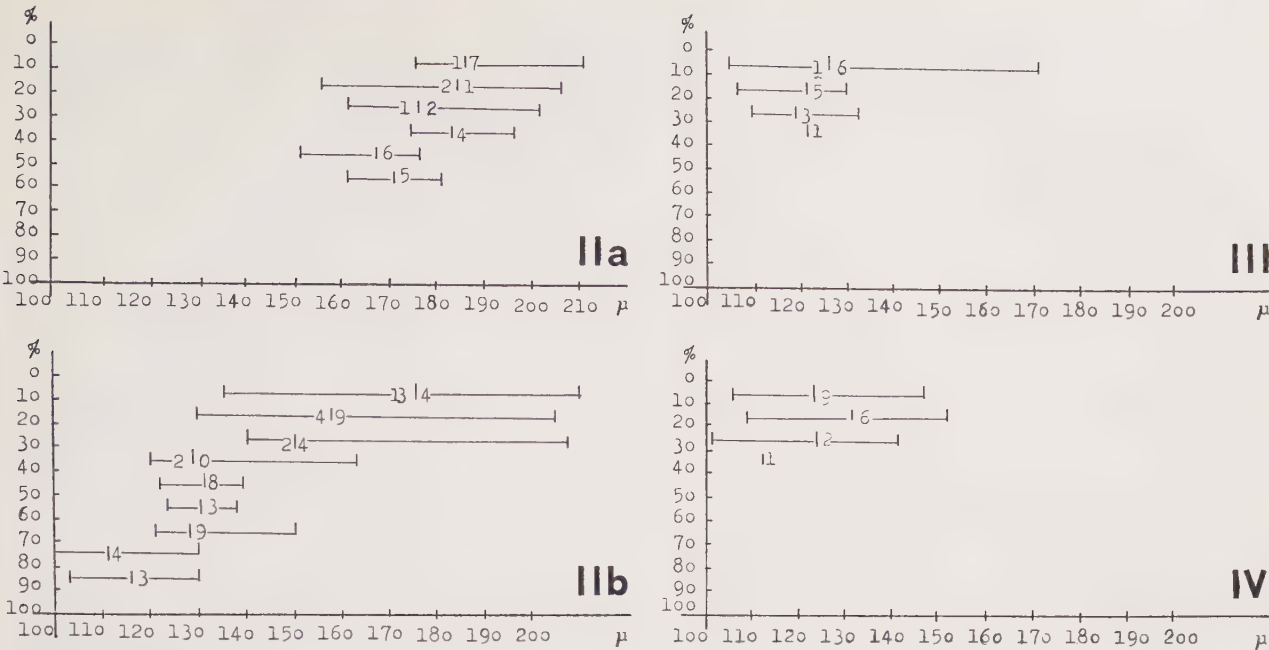


Abb. 8. Darstellung des mittleren Tubulusdurchmessers bei zunehmendem Anteil der (entsprechend den Atrophiegraden IIa–IV) veränderten Tubuli bei den sogenannten bunten Atrophien.

Tabelle 7. Darstellung klinischer Hinweise bei gesicherten und wahrscheinlichen Verschlüssen der abführenden Samenwege

	Klinisch gesichert	Klinisch wahrscheinlich	
		Azoospermie	Aspermie
Normales Gewebe ...	19	21	10
Herdförmige und diffuse tubuläre Atrophien:			
Grad I	6	9	8
Grad IIa	—	6	—
Grad IIb	1	8	6
Grad IIc	1	—	—
Bunte Atrophie	1	24	26
total	28	68	50

ben wurden diese Veränderungen regelmässig gesehen, obgleich die histologischen Bilder sich im übrigen meist gänzlich unterschieden. Tatsächlich konnte die sogenannte Desquamation von Elementen der Keimzellreihe ins Tubuluslumen experimentell als iatrogenes Phänomen dargestellt werden [23].

Im folgenden wird versucht, anhand der oben angeführten Grade der tubulären Atrophie eine relative oder absolute Aussage für den Kliniker zu erarbeiten. Selbstverständlich hat man sich dabei der Tatsache bewusst zu sein, dass die Biopsie stets nur einen Teil des Hodens erfassen kann und unter Umständen falsch negative wie auch falsch positive Resultate liefert.

1. Bei Vorliegen eines *normal grossen Hodens* und einer gleichzeitigen Aspermie besteht der Verdacht auf einen Verschluss der abführenden Samenwege [8, 21, 26, 27]. Nach GIRGIS et al. [8] wird dieser Zustand als

obstruktive Azoospermie, nach WEYENETH [26] als mechanisch bedingte Azoospermie bezeichnet. Dabei liegt in den meisten Fällen eine entzündliche (also erworbene) Veränderung im Nebenhodenbereich vor, während ein gewisser Prozentsatz auf eine Agenesie des Ductus deferens oder eines Nebenhodenteiles zurückzuführen ist. Der Nachweis eines voll funktionsfähigen Hodenparenchyms bestätigt einerseits die Diagnose einer Obstruktion und erlaubt andererseits die Durchführung der reanastomosierenden Operation mit gewissen Erfolgchancen, da eine Spermienbildung vorhanden ist. Gerade in dieser Situation ist eine klare Definition der Begriffe Aspermie und Azoospermie wichtig. So bedeutet die Verwendung des Begriffes Azoospermie nach angelsächsischer Nomenklatur ein Fehlen aller Elemente der Keimzellreihe im Samenerguss. Eine Azoospermie im deutschsprachigen Bereich lässt dagegen mindestens auf die Durchgängigkeit von Nebenhoden und Vas deferens schliessen.

In unseren Biopsien finden sich 29 Fälle mit einem unveränderten Parenchym und der gleichzeitigen Angabe einer Aspermie (2% aller Sterilitätsabklärungen). Mit grösster Wahrscheinlichkeit sind dieser Gruppe auch die 8 Fälle mit Aspermie und diskreten tubulären Hodenatrophien im Grad I und die 21 Azoospermiefälle bei normalen Hoden zuzurechnen (2% aller Sterilitätsabklärungen). Die von GIRGIS et al. [8] angegebenen, weit höheren Zahlen sind vielleicht auf lokale Einflüsse zurückzuführen, finden sich doch in seinem Patientengut tuberkulös wie auch leprös bedingte Verschlüsse, die wir bei uns kaum sehen.

2. Nach unserer Klassifizierung dürfen bei zwei weiteren Diagnosegruppen aufgrund der Hodenbiopsien relativ zuverlässige Schlüsse gezogen werden, was die

Fertilitätssituation anbelangt, nämlich bei den *Atrophiegraden IV und V*. Während der Grad IV mit diffuser Erscheinungsform dem sogenannten Sertoli-cell-only-Syndrom [6] entspricht (s. Abb. 5), handelt es sich bei Grad V gewissermassen um die letztmögliche Stufe der Atrophie, bei der selbst die Sertoli-Zellen verschwinden (s. Abb. 6). Derartige diffuse Atrophien machen mit 162 Fällen des Grades IV 11%, mit 25 Fällen des Grades V weitere 1,7% aller Abklärungsfälle aus.

Die herdförmigen tubulären Atrophien, deren Gewebe sich zur Hauptsache in den Stufen IV und V bewegt, reihen wir ebenfalls hier ein, da sie wohl jedem Therapieversuch trotzen werden (69 Fälle Grad IV [4,7%] und 22 Fälle Grad V [1,5% aller Sterilitätsabklärungen]).

3. Der seltener vertretene *Grad III der Atrophie* scheint ein Übergangsstadium zu weiteren, schwereren Läsionen darzustellen. Da sich in den eindeutig geschrumpften Tubuli mit verdickter Tunica propria nur sehr spärlich Spermatogonien finden (s. Abb. 4), müssen wohl auch diese Fälle mit grosser Wahrscheinlichkeit der therapeutisch hoffnungslosen Gruppe zugeordnet werden. Hier auszuklammern sind vielleicht die herdförmig veränderten Biopsieproben des Grades III (15 Fälle), die in vielen Bezirken noch besser erhaltenes Keimgewebe aufweisen. Zahlenmässig fällt diese Gesamtgruppe III mit 30 Fällen (je 15 Fälle mit herdförmigen oder diffusen tubulären Atrophien) jedoch nur wenig ins Gewicht (2% aller Sterilitätsabklärungen).

Die oben geschilderten Befunde, Verschluss syndrome sowie Atrophien unterschiedlicher Intensität der Grade III–V betreffen annähernd ein Viertel, d. h. 24,7% unserer Sterilitätsabklärungen.

4. Neben diesen Hodenbefunden, die eine recht eindeutige Aussage erlauben, bleiben drei Viertel der Fälle schwerer zu deuten: Es betrifft dies die herdförmigen und diffusen Atrophien leichteren Grades sowie die sogenannte bunte Atrophie (s. Abb. 7).

Die herdförmigen Läsionen lassen auf einen primär testikulären Prozess schliessen. Dies schlägt sich auch im signifikant häufigeren Vorkommen sowohl von Entzündungen (7,4% bei den herdförmigen und nur 0,9% bei den diffusen tubulären Atrophien) als auch von Gefässveränderungen nieder (6,9% in herdförmigen und 3,2% in diffusen Erscheinungsformen der Atrophie). Ähnliche Verhältnisse finden sich bei den bunten Atrophien (1,8% Entzündungen und 4,3% Gefässveränderungen), was auch hier auf einen rein testikulären Prozess schliessen lässt.

Bei den diffusen Veränderungen bleibt der Verdacht auf eine supratestikuläre Läsion bestehen.

Die sogenannte bunte Atrophie («mixed» oder «multiple lesions» [8, 10, 21, 26]) scheint nach unseren Untersuchungen für den Kliniker von ganz besonderem Interesse zu sein. Erstens handelt es sich um ein beachtlich grosses Kontingent (24,5% aller tubulären Hodenatro-

phien). Zweitens sind die Veränderungen in 280 von 286 untersuchten Biopsien derart gering, dass die Mehrzahl der Tubuli noch der Norm oder höchstens den Atrophiegraden I–IIa zuzurechnen ist. Man würde also nur geringe klinische Auswirkungen erwarten. Die Korrelation mit den uns zur Verfügung stehenden klinischen Befunden ergibt aber ein ganz anderes Bild: Von den 180 Patienten, d. h. 68% der Fälle mit bunter Atrophie, bei denen Angaben über das Spermiogramm vorliegen, litten 146 Patienten an Oligospermie, 14 an Azoospermie und 20 an Aspermie. Offenbar hat die bunte Atrophie viel schwerere Konsequenzen, als die Histologie erwarten lässt. Aber auch die Varikozelen mit 69 Fällen sind hier am zahlreichsten vertreten. Schliesslich sind auch Gefässveränderungen (12 Fälle) auffallend häufig.

Möglicherweise handelt es sich bei diesen Veränderungen um ein vorübergehendes Stadium, gewissermassen um ein Sammelbecken. So ist es durchaus denkbar, dass diese Atrophien sich weiter verschlimmern und schliesslich im Grad IV oder V enden. In diesem Sinne ist vielleicht auch die Histologie der bunten Atrophie mit zusätzlichen herdförmigen Läsionen zu verstehen, wie sie doch recht zahlreich in weiteren 105 Fällen angetroffen wurde. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit bunter Atrophie betrug 29 Jahre (Grenzwert 18–44 Jahre) und liegt damit im Rahmen der Altersverteilung unserer übrigen Patienten. Das Alter bei Diagnosestellung der Hodenveränderungen sagt über das wirkliche Erkrankungsalter wenig aus, entspricht es doch einfach der Lebensperiode, in der sich der Kinderwunsch, was den Mann betrifft, am deutlichsten äussert.

Bei den bunten Atrophien nehmen die Tubuli im Durchschnitt massiv an Grösse ab, sobald der Prozentsatz der im oder über den Grad IIb hinaus veränderten Kanälchen zunimmt (s. Abb. 8). Dieses morphologische Zeichen einer schwereren Schädigung sollte vermehrt zur Prognosestellung verwendet werden. Es wäre deshalb wünschenswert, den Zusatz «in soundsoviel Prozent über den Grad IIa hinaus veränderte Tubuli» anzubringen, um durch diese weitere Beurteilung eine bessere Korrelation zu erreichen, was histologische Hodenveränderungen und den zu erwartenden Therapieerfolg bzw. -misserfolg anbelangt.

- 1 Altörfer J., Hedinger Chr.: Diagnostische Probleme der Hodenbiopsie. *Verh. dtsh. Ges. Urol.* 28, 407–410 (1977).
- 2 Charney C. W.: Testicular biopsy, its value in male sterility. *J. Amer. med. Ass.* 115, 1429–1433 (1940).
- 3 Charney C. W.: Reflections on testicular biopsy. *Fertil. and Steril.* 14, 610–616 (1963).
- 4 Clavadetscher P., Hedinger Chr.: Wert von Hodenbiopsien bei Fertilitätsstörungen und adultem Hypogonadismus. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 732–739 (1970).
- 5 Davis J. E.: Testicular biopsy and seminal vesiculogram. In: *Male infertility. Workup, treatment and research.* Hrsg. von A. T. K. Cockett und R. L. Urry. Grune & Stratton, New York/San Francisco/London 1976.

- 6 del Castillo E. B., Trabucco A., de la Balze F. A.: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J. clin. Endocr.* 7, 493–502 (1947).
- 7 Dubin L., Hotchkiss R. S.: Testis biopsy in subfertile men with varicocele. *Fertil. and Steril.* 20, 50–57 (1969).
- 8 Girgis S. M., Etriby A., Ibrahim A. A., Kahil S. A.: Testicular biopsy in azoospermia: a review of the last ten years' experience of over 800 cases. *Fertil. and Steril.* 20, 467–477 (1969).
- 9 Gouygou C.: La biopsie testiculaire dans la stérilité masculine. Indications, technique, résultats. *Bull. Soc. roy. Belge Gynéc. Obstét.* 32, 183–197 (1962).
- 10 Hafez E., Girgis S. M.: Evaluation of testicular biopsy. In: *Human reproductive medicine 1: Technique of human andrology*. North Holland Publishing Company, Amsterdam 1977.
- 11 Hedinger Chr.: Diagnostischer und prognostischer Wert der Hodenbiopsie. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 1084–1089 (1971).
- 12 Hedinger Chr.: Pathologische Anatomie der Fertilitätsstörungen des Mannes. *Urologe A* 11, 201–204 (1972).
- 13 Hedinger Chr.: Histological data in cryptorchidism. In: *Pediatric and adolescent endocrinology*, Vol. 6 (in Vorbereitung). S. Karger AG, Basel.
- 14 Heinke E., Doepfmer R.: Fertilitätsstörungen beim Mann. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 6, 3. Teil, hrsg. von H. Schuermann und R. Doepfmer. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960.
- 15 Hellinga G.: *Techniques in clinical andrology*. William Heinemann Medical Books Ltd., London 1976.
- 16 Hotchkiss S.: *Fertility in men*. Lippincott, Philadelphia 1944.
- 17 Jordan D.: *Hodenhistologie bei Oligospermie*. Ferdinand Enke, Stuttgart 1966.
- 18 Labhart A.: *Klinik der inneren Sekretion*, 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1978.
- 19 Ludvik W.: *Andrologie, eine Einführung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- 20 Morita Y.: Histological investigation of testis in infertile man. Part II. Pathological problems. *Nagoya J. med. Sci.* 34, 113–129 (1971).
- 21 Nelson W. O.: Interpretation of testicular biopsy. *J. Amer. med. Ass.* 151, 449–454 (1953).
- 22 Posinovec J.: The necessity for bilateral biopsy in oligo- and azoospermia. *Int. J. Fertil.* 21, 189–191 (1976).
- 23 Re M., Bellocci M., Spera G.: Morphological artefacts in biopsy specimens of the testis. *Experientia (Basel)* 25, 323–325 (1969).
- 24 Schirren C.: Klinik der Andrologie. *Internist* 8, 2–25 (1967).
- 25 Tonutti E., in: *Die männliche Keimdrüse*, hrsg. von E. Tonutti, O. Weller, E. Schuchardt und E. Heinke. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
- 26 Weyeneth R.: Über histologische Befunde (Hodenbiopsie) bei Aspermien-Azoospermien und deren Behandlung. *Arch. Gynäk.* 184, 420–458 (1954).
- 27 Wong T. W., Strauss F. H., Warner N. E.: Testicular biopsy in the study of male infertility. *Arch. Path.* 95, 151–164 (1973).

